

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA. SECCIÓN DEPARTAMENTAL DE ENFERMERÍA.



ANTIPSICÓTICOS ORALES VS. ANTIPSICÓTICOS INYECTABLES: ¿ASEGURAR LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA MEJORA EL PRONÓSTICO EN EL TRASTORNO MENTAL GRAVE?

Revisión sistemática

Trabajo Fin de Grado

Grado de enfermería

Lucía Herrera Sánchez

Curso académico: 2017-2018.

Tutor: Francisco Abad Santos

RESUMEN

La adherencia al tratamiento psicofarmacológico es un factor importante a tener en cuenta en la evolución de los trastornos psiquiátricos. Una falta de adherencia puede llevar a una descompensación de la enfermedad, recaídas, rehospitalizaciones... La enfermería juega un importante papel para evitar estas exacerbaciones, con un abordaje del paciente psiquiátrico ayudando en la administración de la medicación. El objetivo de esta revisión es comparar si la adherencia al tratamiento con inyectables de larga duración (ILD) en vez de un tratamiento oral, mejora la situación clínica del paciente. Para ello se realizó una revisión sistemática para dar respuesta al objetivo planteado. Se incluyeron 8 artículos: 4 ensayos clínicos aleatorizados, 2 revisiones, 1 estudio observacional y 1 meta-análisis donde se estudiaron distintas variables: rehospitalizaciones, recaídas y no adherencia. La comparativa entre ILD y antipsicóticos orales de las variables a estudio mostraron resultados significativos en algunos de los estudios, donde la flufenacina fue el inyectable más destacable en cuanto a porcentajes menores de recaídas y rehospitalizaciones en uno de ellos. Aunque en otros estudios no se encontraron resultados estadísticamente significativos, en todos ellos se observó una tendencia a favor de ILD.

En conclusión, todos los estudios muestran resultados a favor de los ILD a pesar de que algunos no alcancen la significación estadística. Por lo tanto, puede existir una mejoría clínicamente relevante en los pacientes tratados con antipsicóticos inyectables, aunque no sea la solución para todos los pacientes con dificultades de adherencia.

Palabras clave: adherencia terapéutica, antipsicóticos orales, inyectables de larga duración, esquizofrenia.

ABSTRACT

The adherence to antipsychotics therapy is an important factor to be considered in the progress of psychiatric disorders. The lack of adherence may lead to the recrudescence of the disease, relapses, rehospitalizations, etc. Nursing plays an important role in preventing this type of exacerbations, with psychiatric assistance and with helping patients to administrate the medication. The aim of this review is to compare if the adherence to long-acting injectables (LAIs), instead of oral treatments, improves the clinical condition of the patient. For this purpose, a systematic review was conducted to provide answers to the stated objective. There were 8 articles included: 4 randomised clinical trials, 2 systematic reviews, 1 observational study and 1 meta-analysis where some variables were analysed: rehospitalizations, relapses and the lack of adherence. The comparison between LAIs and oral antipsychotics, of the variables studied, showed significant results in some of the studies, where the fluphenazine as a LAI was the most notable injectable in terms of showing lower percentages of relapses and rehospitalizations in one of them. Other studies did not show statistically significant results but all of them demonstrated more positive results for LAIs than for oral antipsychotics.

In conclusion, all the studies showed results in favour of LAIs even though some of them did not achieve statistical significance. Therefore, a characteristic improvement in the patients treated with LAIs may happen, but it would not be the solution for all patients with problems of adherence.

Key words: therapeutic adherence, long-acting injectables, oral treatment, schizophrenia

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
METODOLOGÍA.....	10
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN	19
LIMITACIONES	23
CONCLUSIONES	24
RECOMENDACIONES	25
AGRADECIMIENTOS	25
BIBLIOGRAFÍA.....	27

INTRODUCCIÓN.

En un informe del año 2003, la OMS define la adherencia terapéutica como “el grado hasta el cual la conducta del paciente, en términos de tomar medicamentos, seguir dietas o realizar cambios en el estilo de vida, coinciden con la prescripción clínica”¹.

Es un concepto que proviene del término previo “cumplimiento” menos utilizado actualmente ya que conlleva cierta sumisión por parte del paciente y autoridad paternalista desde la figura del médico. Karoly también consideró que este término se basaba en el profesional de la salud de una forma unidimensional, sin tener en cuenta la otra cara del proceso, donde se incluye al paciente².

Por ello, se tiende a utilizar el concepto “adherencia”, definido por Blackwell entre otros autores², el cual incluye una toma de decisiones conjunta entre profesional sanitario y paciente^{3,4}.

La OMS advierte que en países desarrollados sólo el 50% de los pacientes con enfermedades crónicas tienen una adherencia terapéutica adecuada; mientras que en países en vías de desarrollo debido a la disminución en el acceso a la salud y medicamentos así como la falta de diagnósticos conlleva un descenso de este porcentaje¹.

Los trastornos mentales constituyen un problema de salud pública en el mundo occidental. Según la OMS la prevalencia de estos trastornos tales como el trastorno afectivo bipolar o la esquizofrenia continúa aumentando, afectando así a unos 60 y 21 millones de personas en el mundo respectivamente⁵. En esta línea, la adherencia al tratamiento psicofarmacológico es un factor importante a tener en cuenta en la evolución de los trastornos psiquiátricos. La no adherencia es un problema de importancia a estudiar, que puede llevar a una descompensación o exacerbación de los síntomas, recaídas, rehospitalizaciones y uso más frecuente de las emergencias psiquiátricas⁶.

Según datos del Ministerio de Sanidad, solo de un 4 a 12% de los pacientes diagnosticados de trastornos mentales siguen de forma rigurosa el tratamiento farmacológico⁷

Además se afirma que entre un 25 y un 50% de pacientes con esquizofrenia incumplen con el tratamiento farmacológico, y que aproximadamente entre un 30 y un 60% de los pacientes diagnosticados que comienzan con un tratamiento, lo abandonan en el primer año⁷.

El Trastorno Mental Grave (TMG) engloba un grupo de diagnósticos médicos incluidos en el grupo de las psicosis como son el trastorno esquizofrénico o el trastorno bipolar. El paciente debe cumplir con otros parámetros para ser considerado TMG: grandes dificultades en la capacidad de la persona tanto a nivel de relaciones sociales como a nivel personal y una evolución de la enfermedad de mínimo 2 años⁸.

Según la Sociedad Española de Psiquiatría, la esquizofrenia “es un trastorno mental grave que afecta al pensamiento, las emociones y el comportamiento. Es la forma más frecuente de trastorno mental grave y afecta a una persona de cada 100. Es poco frecuente antes de la pubertad y más probable que comience entre los 15 y los 35 años”. Puede presentar síntomas denominados “positivos” como los delirios, alucinaciones y trastornos del pensamiento; o síntomas negativos como la pérdida de interés, la desmotivación e inactividad en su vida diaria⁹.

Los tratamientos farmacológicos más habituales en el trastorno mental grave son los antipsicóticos orales o los inyectables. En los años 50 se descubrió el primer antipsicótico, la clorpromacina, de forma inesperada porque inicialmente se sintetizó como antihistamínico por Jean Delay y Pierre Deniker¹⁰.

Aparecieron así los fármacos antipsicóticos de primera generación o clásicos que se caracterizan por ser antagonistas competitivos de los receptores dopaminérgicos, aunque también actúan sobre receptores adrenérgicos, muscarínicos, serotoninérgicos... Estos son poco eficaces sobre la sintomatología negativa. La segunda generación de antipsicóticos surgió ya en los años 80, entre los que se encontraba la risperidona o la clozapina. Tienen un mecanismo de acción más complejo y selectivo. Son eficaces sobre la sintomatología tanto negativa como positiva y mejoraron los efectos extrapiramidales con respecto a los de primera generación^{11, 12, 13}.

Por otro lado, en 1966 se obtuvo el primer inyectable de larga duración mejorando su tolerabilidad año y medio después con la aparición de una modificación en este. A partir del año 2000, aparecieron los inyectables de larga duración de segunda generación o atípicos¹¹.

Actualmente estos tratamientos son fundamentales para un buen pronóstico de la enfermedad. Es necesaria una buena adherencia al tratamiento psicofarmacológico. Pero ello implica una colaboración muy importante y una conducta específica por parte del paciente. Entre los factores implicados se encuentran aquellos que ayudan o motivan al paciente a desarrollar esa conducta como por ejemplo es la información proporcionada y el concepto de enfermedad que presenta, teniendo en cuenta lo que sabe y conociendo los posibles errores de comunicación que pueden surgir; los valores de la persona, que puede influir en la conducta que tiene que llevar a cabo; y las actitudes, si entiende el por qué tiene que hacerlo, si se ve confiado con ello y si se siente capacitado para realizarla¹⁴.

Una vez que el paciente está motivado para llevar a cabo esa conducta, entran en juego otros factores que capacitan a la persona para ponerla en marcha, como son las destrezas y la fuerza de voluntad de uno mismo para seguir el tratamiento teniendo más o menos facilidad en determinados aspectos (como por ejemplo usar un inhalador o dejar de fumar). Por otro lado tener acceso a ciertos recursos humanos, materiales y económicos va a mejorar el grado de facilidad que tienen para comportarse de la forma que se busca¹⁴.

Por último, una vez finalizada la conducta, es importante tener en cuenta otros factores que influyen: como responde el propio paciente a lo que acaba de realizar, como responde su entorno (la familia, los profesionales) reforzando esta conducta, así como los beneficios y adversidades que ha encontrado al realizarla. Todo ello va a ayudar a la persona a identificar la conducta como positiva o negativa¹⁴.

En una revisión sistemática de García de 2016¹⁵ afirma que una vez analizados un total de 38 estudios, muestra que los factores de riesgo más importantes para la no adherencia en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar son edad joven, abuso de sustancias, bajo nivel educativo, alguna discapacidad cognitiva, pertenecer a una minoría étnica, alianza terapéutica escasa, nivel socioeconómico bajo. El consumo de alcohol y cannabis y la aparición de efectos adversos como efectos extrapiramidales, aumento de peso, también se afirman que son factores que afectan a la adherencia (véase figura 1)

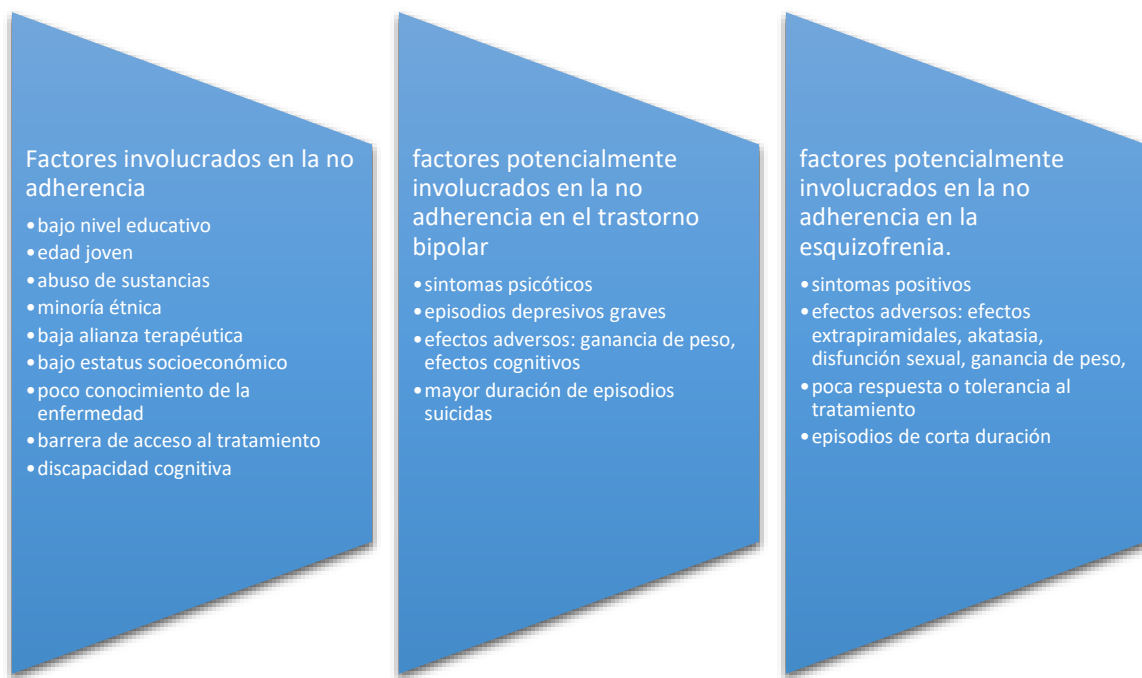


Figura 1: Factores involucrados en la no adherencia. Adaptada de García et al, 2016¹⁵.

La confianza en el tratamiento y el conocimiento de la propia enfermedad son factores positivos para una buena adherencia.

Con respecto a factores asociados con relaciones sociales, algunos estudios afirman que la alianza terapéutica y el nivel de apoyo de las familias son muy significativas para mejorar la adherencia. Además, el primer contacto del paciente con el sistema de salud va a influir mucho en la primera percepción del paciente¹⁵

La enfermería juega un importante papel en los cuidados generales del paciente y dentro de estos, están aquellos referidos a la adherencia al tratamiento. Es un papel complicado ya que existen muchos factores que influyen en el paciente y aquí es donde se debe promover la adherencia con distintas estrategias y siempre todas ellas con un enfoque personalizado dirigido de forma individualizada a la persona. Para ello es necesario establecer un abordaje integral bio-psico-social y multidisciplinar con el equipo y con el paciente, una relación de empatía donde este pueda confiar, y ayudarlo a tener una conciencia de enfermedad que permita entender lo que le pasa y la importancia que tiene seguir el tratamiento y las consecuencias de un mal cumplimiento o abandono⁷.

Son muchos los pacientes que dejan de acudir a las citas de la enfermera o del médico ya que no saben porque se le está administrando un medicamento, o por no saber qué hacer si aparecen efectos adversos. Por ello, las enfermeras deben colaborar en este aprendizaje y mejorar la alianza terapéutica pues cuando hay una buena relación los pacientes llegan a adoptar actitudes diferentes con respecto al cumplimiento. Entre las actividades de Nursing Interventions Classifications (NIC) que presenta la North American Nursing Diagnosis Association (NANDA) se encuentra: *Enseñanza: medicamentos prescritos* que describe actividades como: revisar el conocimiento que tiene el paciente de cada medicación, evaluar la capacidad que tiene el paciente para administrarse los medicamentos el mismo, informar sobre las consecuencias de pasar por alto una dosis, no tomar o suspender la medicación, informar sobre los efectos secundarios, enseñar sobre el almacenamiento correcto de los medicamentos, reforzar la información proporcionada por otros miembros del equipo de cuidados...¹⁶

Si nos centramos en la adherencia al tratamiento de personas afectadas por un trastorno mental grave, un requisito importante del abordaje de la persona por parte de enfermería es la toma de la medicación. Por ello, la proximidad de la atención por parte de la enfermera es fundamental¹³.

La enfermera va a actuar de forma muy directa en este cumplimiento del tratamiento farmacológico con actividades como: la administración de los inyectables, ayuda en la mejora de la autonomía del paciente, evaluar la adherencia y la capacidad del paciente para autogestionarse la medicación...

Si nos fijamos en las definiciones de “adherencia” propuestas anteriormente, podemos apreciar que en todas ellas se incluye al profesional sanitario y al paciente. Es un concepto que en su mayor parte compete a la enfermera, ayudando a introducirlo en el propio autocuidado de la persona.

Dorothea Orem en su Teoría General del Autocuidado, donde trata a su vez tres subcategorías: la teoría del autocuidado, la teoría del déficit de autocuidado y la teoría de sistemas de enfermería, afirma la necesidad de la enfermería para mejorar la calidad de vida del individuo. La enfermera debe dar apoyo y ayudar a las personas a mantener su propio autocuidado y satisfacer sus necesidades.

El autocuidado que definió Orem se resume en la responsabilidad que tiene cada persona sobre sí misma, llevando a cabo ciertas actividades de forma individualizada que mantengan un buen desarrollo personal y cuidado de la salud¹⁷.

El papel de la enfermera entra en juego a través de la teoría de los sistemas cuando las personas no pueden llevar a término un buen autocuidado. Orem lo propone así:

- Sistemas de enfermería totalmente compensadores: la enfermera suple de forma completa al individuo
- Sistemas parcialmente compensadores: la enfermera suple aquellas actividades que el individuo no puede llevar a cabo debido a su estado de salud. Aquellas que están a su alcance, las realiza.
- Sistemas de apoyo-educación: la enfermera actúa ayudando a que las personas puedan llevar a cabo las actividades de autocuidado¹⁸.

Es en este último sistema donde podemos incluir el papel de la enfermería referente a nuestro trabajo. La enfermera va a asumir la necesidad de dar apoyo y educación a la persona acerca del tratamiento médico que presente y cómo mantener la adherencia a ese tratamiento, consiguiendo así que el propio autocuidado del paciente sea suplido a través de su ayuda.

La adherencia al tratamiento requiere formas de autocuidado con una alta responsabilidad sobre la persona, jugando con la necesidad de una orientación por parte de la enfermería hacia un estilo de vida donde este concepto sea incluido como una actividad más¹⁹.

Según la NANDA, podemos observar que existen diagnósticos enfermeros específicos que hacen referencia a la falta del cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes siendo esto un claro concepto en el que podemos asociar el trabajo de la enfermería con la necesidad de establecer una buena adherencia al tratamiento terapéutico dentro de los cuidados dirigidos a las personas.

Entre los diagnósticos NANDA incluidos en esta taxonomía encontramos: incumplimiento (código 00079) definido como: “conducta de una persona y/o cuidador que no coincide con el plan terapéutico o de promoción de la salud acordado entre la persona (y/o familia y/o comunidad) y el profesional sanitario. Ante un plan terapéutico o de promoción de la salud acordado, la conducta de la persona o del cuidador es de falta de adherencia total o parcial y puede conducir a resultados clínicos ineficaces o

parcialmente eficaces. Una de sus características definitorias es la conducta de no adherencia²⁰.

Además del diagnóstico enfermero anterior, está incluido: disposición para mejorar la gestión de la salud (código 00162) definido como: “patrón de regulación e integración en la vida diaria de un régimen terapéutico para el tratamiento de la enfermedad y sus secuelas, que puede ser reforzado”, incluyendo entre sus características definitorias: “expresa deseo de mejorar la gestión del régimen terapéutico prescrito”²¹.

Una vez determinado el papel de la enfermería respecto a la necesidad de una ayuda activa en el autocuidado de los pacientes para conseguir así una mejora en la adherencia al tratamiento prescrito, debemos hacer hincapié en la importancia que tiene estudiar este problema. En pacientes con esquizofrenia los porcentajes de adherencia según varios estudios publicados son de una media del 41,2%⁷. Una falta de adherencia al tratamiento supone un aumento de la morbilidad de este tipo de enfermedades junto con un mayor riesgo de ingresos hospitalarios, aumento de las tasas de suicidios, repercutiendo a su vez en las familias y cuidadores⁷.

Es por ello que queremos realizar una revisión bibliográfica con el objetivo de investigar si actualmente mejora o no el pronóstico de la enfermedad grave cuando los pacientes están adheridos a un tratamiento con antipsicóticos orales o con antipsicóticos inyectables de larga duración, es decir, comparar si la adherencia al tratamiento inyectable en vez de un tratamiento oral, mejora la situación clínica del paciente. Esto nos hará saber cómo distintos tratamientos pueden influir de una forma u otra en la persona y si lo hace de forma adecuada de tal manera que el paciente tenga un poco más de flexibilidad en su tratamiento sin tener que estar comprometido con un fármaco oral diario.

METODOLOGÍA.

Para realizar la revisión sistemática, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica durante el mes de enero para poder obtener información con respecto al tema de la adherencia terapéutica en el tratamiento con antipsicóticos orales o inyectables. Para ello se ha utilizado palabras claves como “therapeutic alliance”, “antipsychotic”, “long-acting injectable”, “adherence”, “oral antipsychotic”.

Los términos utilizados fueron combinados con el operador booleano “AND”, sin incluir ningún otro como “OR” O “NOT” ya que reducía de forma importante el número de artículos.

Las bases de datos consultadas para realizar las búsquedas fueron: PubMed, Cinahl, Science Direct, Elsevier, Dialnet y Google académico, siendo la única útil para nuestras búsquedas PubMed ya de las otras bases no se consiguieron aportar ningún artículo adicional. También se ha utilizado el buscador general de Google, NNNconsult, revista de enfermería global.

En cuanto a los criterios de inclusión que se han establecido, se seleccionaron artículos para mostrar estudios recientes de los últimos diez años que abordaban el tema de la adherencia con los antipsicóticos en distintos ámbitos en el trastorno mental grave incluyendo la esquizofrenia y el trastorno bipolar, artículos en español e inglés. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados, meta-análisis, estudios observacionales que comparaban antipsicóticos inyectables con antipsicóticos orales a estudio >2 meses, con una muestra mayor de 20 personas, que fueran >18 años, tanto hombres como mujeres. Los criterios de exclusión se aplicaron a todos aquellos artículos que no hicieran referencia a antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar o que padecieran algún tipo de trastorno mental leve que no requiriera tratamiento específico. Se excluyeron personas <18 años, artículos anteriores al año 2008 y escritos en otro idioma diferente al español o al inglés.

A la hora de seleccionar los artículos, se hizo el mismo procedimiento en todas las bases de datos: se realizó un primer cribado, seleccionando aquellos artículos donde el título y el resumen resultaran interesantes, obteniéndose 40 artículos. Posteriormente se pasó a la lectura completa de los mismos, seleccionando finalmente aquellos que aplicando los criterios de inclusión y exclusión pudieran ser útiles y que pudieran dar respuesta a los objetivos planteados en el trabajo. Véase tabla 1: estrategia de búsqueda y resultados obtenidos.

Con esta lectura exhaustiva, se obtuvieron 8 artículos, véase tabla 2: tabla de resultados con sus características. De estos artículos se analizaron una serie de variables para dar respuesta al objetivo de la mejoría clínica. Estas variables fueron: recaídas, rehospitalizaciones y adherencia al tratamiento.

Tabla 1: Estrategia de búsqueda y resultados obtenidos.

Base de Datos	Estrategia de búsqueda	Limitadores	Resultados obtenidos	Resultados seleccionados
PubMed	Therapeutic alliance AND antipsychotic	2008-2018 Texto completo Español e inglés	62	-Stevens y col (2016) ²²
	Long-acting injectable AND oral antipsychotic	2008-2018 Texto completo Español e inglés	337	Kim y col (2008) ²³ Weiden y col (2009) ²⁴ Greene y col (2018) ²⁵ Marcus y col (2015) ²⁶
	Long acting injectable vs oral antipsychotic	2010-2018 Texto libre completo Inglés y español	73	Kishimoto y col (2014) ²⁷ Rosenheck y col (2011) ²⁸ Kane y col (2013) ²⁹

RESULTADOS

Una vez leídos los artículos presentados anteriormente en la metodología, se presentan los resultados obtenidos (ver figura 2).

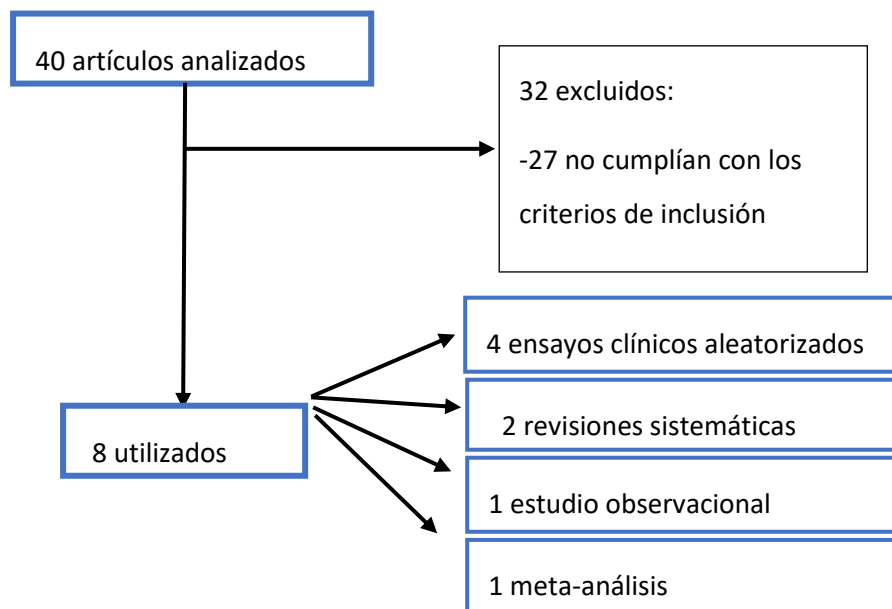


Figura 2. Esquema de los estudios utilizados.

La Tabla 2 muestra las características de los 8 estudios incluidos en la revisión, que evalúan diferencias en cuanto a la adherencia, recaídas y rehospitalizaciones referentes al tratamiento con inyectables de larga duración (ILD) y tratamiento antipsicótico oral. Estos estudios se comentan a continuación.

Tabla 2: Características de los estudios incluidos en la revisión.

ESTUDIO	PAÍS	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	ENFERMEDAD	TIPO DE ANTIPSICÓTICO	RESULTADOS CLÍNICOS
Stevens y col (2016) ²²	EEUU	Revisión sistemática	20 estudios analizados.	Esquizofrenia	Primera y segunda generación de ILD y antipsicóticos orales.	No existen diferencias muy significativas entre ambos grupos
Kim y col (2008) ²³	Corea del sur	Ensayo clínico aleatorizado	50 pacientes divididos en dos grupos: risperidona ILD (22) y risperidona oral (28)	Primer episodio de esquizofrenia	Risperidona IM y risperidona V.O	ILD mejores resultados en cuanto a adherencia y recaídas que los antipsicóticos orales.
Weiden y col (2009) ²⁴	EEUU	Ensayo clínico aleatorizado	37 pacientes divididos en dos grupos: tratamiento oral (11) y risperidona ILD (26)	Primer episodio de esquizofrenia	Risperidona IM Risperidona V.O	No hubo resultados diferentes para los dos grupos
Greene y col (2018) ²⁵	EEUU	Ensayo clínico aleatorizado	5638 pacientes con esquizofrenia y 11344 pacientes con trastorno bipolar.	Esquizofrenia y trastorno bipolar.	Monoterapia con antipsicótico oral y ILD de primera y segunda generación	Mejores resultados para los ILD pero no muy significativos.

Marcus y col (2015) ²⁶	EEUU	Estudio observacional	3768 pacientes divididos en dos grupos: antipsicóticos orales (3428) y ILD (340)	Esquizofrenia	ILD de primera y segunda generación (183). ILD: haloperidol (112), paliperidona (102), risperidona, flufenacina	Resultados significativos para risperidona y paliperidona como ILD
Kishimoto y col (2014) ²⁷	EEUU	Meta-análisis Revisión sistemática	21 estudios analizados (n=5176)	Esquizofrenia	Antipsicóticos de primera y segunda generación, flufenacina ILD, risperidona, haloperidol, olanzapina.	No se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos. Solo la flufenazina en cuanto a rehospitalizaciones y recaídas.
Rosenheck y col (2011) ²⁸	EEUU	Ensayo clínico aleatorizado	369 pacientes divididos en dos grupos: risperidona ILD (182) y risperidona en tratamiento oral (187)	Esquizofrenia	Risperidona IM, risperidona VO.	No se mostraron resultados muy diferentes entre los dos grupos
Kane y col (2013) ²⁹	EEUU	Revisión sistemática	10 estudios (ensayos clínicos aleatorizados) > 12 meses de estudio. Más de 1700 pacientes.	Esquizofrenia	Risperidona ILD, primera y segunda generación ILD, antipsicóticos orales segunda generación,	No pudieron mostrar diferencias significativas entre los dos grupos debido a las diferentes metodologías de los estudios.

Son ocho los estudios que muestran diferencias en cuanto a la adherencia, recaídas y rehospitalizaciones referentes al tratamiento con inyectables de larga duración (ILD) y tratamiento antipsicótico oral. Estos estudios se muestran a continuación.

El artículo de Stevens de 2016, una revisión narrativa de 20 estudios donde se analizan las recaídas, adherencia entre otras variables, afirma que los inyectables de larga duración suponen una importante alternativa a los antipsicóticos orales, pues estos pueden reforzar la adherencia al tratamiento disminuyendo la carga de pastillas diarias. Lo asocia así a una mejor calidad de vida tanto para el paciente como para la carga de trabajo de los cuidadores²².

Se realizó un estudio prospectivo a 50 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia. 22 de ellos fueron sometidos a tratamiento con risperidona como inyectable de larga duración (ILD) y los otros 28 pacientes fueron tratados con risperidona oral como grupo control. En cuanto a los resultados obtenidos, hubo diferencias muy significativas. El grupo de ILD mostró un porcentaje menor en cuanto a recaída y un porcentaje mayor en cuanto a adherencia al medicamento (68%) comparando con el grupo control (32%). Con respecto a la recaída tras un año de tratamiento se observó un 18% de recaída en los pacientes con ILD frente a un 50% en el grupo control y una recaída después de dos años de un 23% en ILD frente a un 75% en los pacientes en tratamiento con risperidona oral²³.

Otro ensayo clínico aleatorizado realizado a 37 pacientes, fueron asignados aleatoriamente 11 de ellos a tratamiento oral y 26 a risperidona de larga duración. Fue un estudio que únicamente duró 12 semanas por lo que los resultados en cuanto a adherencia no fueron diferentes, un 76% de adherencia aquellos asignados a ILD frente a un 72% de adherencia a los pacientes con tratamiento oral²⁴. Tampoco mostró diferencias en cuanto a recaídas.

Para observar la adherencia y la tasa de abandono del tratamiento antipsicótico entre pacientes con esquizofrenia o pacientes con trastorno bipolar, se realizó un ensayo clínico aleatorizado entre aquellos que comenzaban con un tratamiento con ILD y aquellos que cambiaban a un tratamiento oral diferente. Para las dos enfermedades hubo resultados más positivos para los ILD, siendo estos significativos: los que padecían esquizofrenia (n=5638) y habían comenzado con ILD tuvieron una adherencia al tratamiento durante el primer año de un 5% mayor y un 20% menos de abandono de la

medicación. Resultados bastante similares de los que padecían trastorno bipolar: también hubo un 5% mayor de adherencia al tratamiento y un 19% menos de abandono al tratamiento que aquellos que estaban bajo tratamiento antipsicótico oral²⁵. En este estudio no se estudió la variable de recaídas.

Se llevó a cabo un estudio observacional para comparar la adherencia y rehospitalización en pacientes con esquizofrenia que habitualmente estaban bajo tratamiento antipsicótico oral y tras el alta hospitalaria continúan con tratamiento oral frente a los que comienzan con tratamiento con ILD. Se incluyeron como ILD, cualquier ILD, ILD de primera y segunda generación, e ILD individuales como paliperidona, haloperidol, risperidona²⁶.

Los pacientes en tratamiento con ILD obtuvieron un porcentaje menor en cuanto a no adherencia (51.8% frente a un 67.7% de aquellos con tratamiento oral) y también un porcentaje menor en cuanto a rehospitalizaciones (19.1% frente a un 25.3%) siendo estos significativos. Sin embargo, pacientes con ILD de segunda generación obtuvieron porcentajes más significativos con respecto al tratamiento oral: no adherencia (47.5% frente a 67.7%), rehospitalización (15.8% frente a 25.3%). Los porcentajes más notables fueron los de risperidona ILD en la no adherencia (45.7%) y paliperidona ILD en rehospitalización (14.7%). Véase Figura 3.

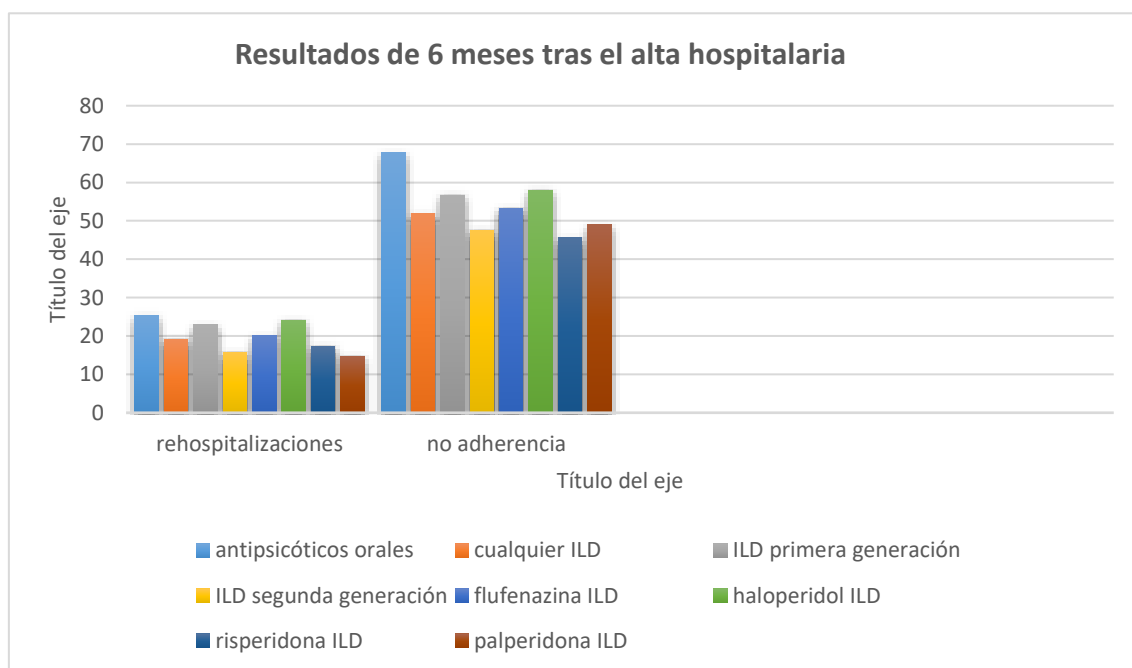


Figura 3. Resultados a los 6 meses tras el alta hospitalaria. Adaptada de Marcus et al, 2015²⁶.

Por lo tanto, los fármacos utilizados como inyectables que fueron estadísticamente significativos frente al tratamiento oral fueron los ILD de primera y segunda generación, siendo dentro de este último grupo la más significativa la risperidona ILD en la no adherencia y los ILD de segunda generación siendo la más significativa la paliperidona ILD en cuanto a las rehospitalizaciones.

Se llevó a cabo un meta-análisis donde se revisaron 21 estudios con una muestra total de 5176 pacientes. La comparativa de los ILD y los antipsicóticos orales en cuanto al abandono por efectos adversos del tratamiento en este estudio de Kishimoto de 2014, no tuvo diferencias significativas entre ambos²⁷. Fue uno de los estudios más grandes hasta el momento de comparativa entre antipsicóticos orales con ILD entre los que se incluían específicamente aquellos fármacos como la risperidona, flufenazina, haloperidol, olanzapina...

En cuanto a prevención de la hospitalización únicamente el tratamiento con flufenazina como ILD obtuvo mejores porcentajes de prevención frente a los antipsicóticos orales. Referente a la no adherencia no se concluyeron diferencias significativas entre ILD y AO²⁷.

La prevención de recaídas obtuvo resultados significativos entre antipsicóticos de primera generación comparándolo tanto con AO y con antipsicóticos de segunda generación como ILD, mejorando la prevención los de primera generación, pero sin ser significativos los de segunda generación con respecto a los AO²⁷.

Otro artículo publicado por Rosenheck et al²⁸, en el que realiza un estudio acerca de ILD y antipsicóticos orales en esquizofrenia inestable, muestra resultados diferentes para los dos tipos de tratamientos. Fue un estudio donde la distribución aleatoria se realizó durante 3 años para que finalmente se obtuvieran resultados de una muestra de 369 personas. 182 personas recibieron tratamiento oral y 187 personas recibieron tratamiento con risperidona inyectable. Entre los resultados obtenidos un 45% de los pacientes que estaban recibiendo tratamiento oral fueron hospitalizados frente a un 39% de los que recibieron tratamiento intramuscular, sin ser esto estadísticamente significativo.

Este estudio no mostró resultados significativos en cuanto a hospitalizaciones después de la distribución aleatoria entre ILD y antipsicóticos orales. Lo que si muestra el estudio es que estos resultados suponen una tasa de rehospitalización muy alta. Esto da pie a pensar la importancia que tienen este particular de pacientes en la población.

Resultados más significativos fueron encontrados en la revisión narrativa de Kane de 2013²⁹. Se revisaron 10 ensayos clínicos aleatorizados con un total de más de 1700 pacientes. Este artículo al comparar ambos tratamientos encuentra los inyectables reducen significativamente las recaídas (30% ILD frente 10% antipsicóticos orales $P=0,0009$) y rehospitalizaciones, pero debido a deficiencias metodológicas los resultados no pudieron ser concluyentes.

DISCUSIÓN

El número de personas que son diagnosticadas de un trastorno mental grave va cada vez más en aumento. Por ello es importante tenerlo en cuenta y darle la importancia necesaria pues producen efectos notables sobre la salud de las personas³⁰. Por lo tanto, es de vital importancia que nos paremos a pensar que estas enfermedades suponen un problema directo para nuestra sociedad y que su estudio es importante en cualquier ámbito.

Todos estos trastornos llevan consigo un tratamiento farmacológico que en muchos casos suele ser eficaz, pero la falta de adherencia puede llevar a descompensaciones de la enfermedad, exacerbación de los síntomas, recaídas, rehospitalizaciones, o un mayor uso de las urgencias psiquiátricas. Este tratamiento farmacológico permite que los pacientes no tengan que estar hospitalizados, como ocurría en los años cincuenta con aquellos pacientes psiquiátricos que permanecían ingresados en los manicomios. Una combinación de adherencia al tratamiento farmacológico junto con psicoterapia sería la mejor forma de encontrar efectos deseables en la evolución de la enfermedad⁶.

Los ILD comparado con los antipsicóticos en forma oral, ofrecen intervalos de dos a cuatro semanas para su administración dependiendo de ciertas propiedades farmacocinéticas. Evitan tener que estar adherido a un tratamiento diario. Estos inyectables no garantizan al 100% la administración de medicación, pues el paciente puede no acudir a la cita, pero la ventaja que tiene es que se avisa de forma inmediata al paciente cuando no acude a la cita, impidiendo una larga evolución de no adherencia al tratamiento, gracias a los profesionales, la familia o cuidador que son informados. Sin

embargo, en el tratamiento con medicación oral, la falta de adherencia es difícil detectarla y cuando se detecte será más a largo plazo con una peor evolución de la enfermedad porque no existen citas programadas con control de la adherencia al tratamiento oral. Como suele depender exclusivamente del paciente, no se puede llevar un control tan exhaustivo^{26,29}.

Los profesionales tienen un rol importante en cuanto a ofrecer a los pacientes con un primer episodio de esquizofrenia el tratamiento con ILD y apoyando su uso. Educar en el valor que tiene el tratamiento con ILD para tratar la enfermedad así como los beneficios con respecto al tratamiento oral como por ejemplo no tener que tomar pastillas diarias es un punto importante²².

Estos estudios pueden demostrar ciertos beneficios clínicos potenciales en cuanto al uso de ILD en primeros episodios de esquizofrenia, mejorando en el porcentaje de recaídas, menos hospitalizaciones y reduciendo complicaciones de la enfermedad y comorbilidad frente al uso de antipsicóticos orales²².

REHOSPITALIZACIONES

Las rehospitalizaciones junto con el “síndrome de la puerta giratoria” son resultado de una falta de cumplimiento terapéutico en los pacientes esquizofrénicos³¹. El concepto del síndrome de la puerta giratoria hace referencia a la entrada y salida permanente de los hospitales por parte de los pacientes.

Una vez analizados los estudios, se muestra que la comparativa entre ILD y antipsicóticos orales de las tasas de hospitalización no son del todo similares. En cuatro de los estudios revisados se mide esta variable^{26, 27, 28, 29} pero sin obtener beneficio en todos. Algunos de ellos no muestran resultados significativos en cuanto a las rehospitalizaciones²⁸, frente a otros que sí que afirman que el tratamiento con ILD obtiene porcentajes menores de hospitalización frente a los que están bajo tratamiento oral, aunque no es estadísticamente significativo²⁹. Resultados estadísticamente positivos para los ILD de segunda generación, siendo la más significativa la paliperidona como ILD que obtuvo un porcentaje del 14,7% de rehospitalización frente a un 25,3% del tratamiento oral²⁶.

En el meta-análisis de Kishimoto de 2014, los resultados no siempre fueron consistentes al hablar de una forma global de los ILD. Se compararon antipsicóticos de primera y segunda generación, flufenacina, risperidona, haloperidol y olanzapina como ILD. Sólo

se mostraron resultados significativos para la flufenazina como ILD frente los antipsicóticos orales. Por lo tanto, el resultado sí es concluyente: demostraron un menor riesgo de rehospitalizaciones²⁷. En cuatro de los estudios analizados en esta revisión se mostró la superioridad en la prevención de hospitalizaciones: ($n=197$, $RR= 0.82$, 95% $CI: 0.67-0.99$, $P= 0.04$)²⁷.

RECAÍDAS

Un 77% de los pacientes que siguen su tratamiento según las indicaciones de los profesionales viven libres de recaídas³². Por ello, es necesario una vigilancia exhaustiva del cumplimiento, para evitar las recaídas.

Las tasas de recaídas que se analizan en los estudios también presentan ciertas diferencias. Tres de los estudios analizados muestran un análisis de esta variable^{23, 27, 29}, observando un efecto positivo en el estudio de Kim de 2008²³ en cuanto a recaídas entre los dos tipos de tratamiento. Se observan diferencias importantes que pueden ser interesantes: tras un año de tratamiento, existe un 18% de recaídas en aquellos tratados con risperidona ILD frente a un 50% en aquellos con tratamiento oral y tras dos años de tratamiento, la diferencia en el porcentaje aumenta ya que cambia a un 23% en risperidona ILD frente a un 75% en el tratamiento oral.

Además, el estudio de Kishimoto de 2014²⁷ muestra que el único ILD con resultados significativos respecto a las tasas de recaídas es la flufenazina, al igual que ocurría con las rehospitalizaciones. Esta consigue un menor riesgo de recaídas frente a los antipsicóticos orales, mientras que el resto de ILD no ofrecieron resultados concluyentes que pudieran demostrar una diferencia consistente.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

La no adherencia al tratamiento es otra de las variables que se pone a estudio en varios de los artículos seleccionados, mostrando distintos resultados entre unos y otros. Son cuatro artículos los que lo analizan^{23, 24, 25, 26}, mostrando los dos primeros un efecto significativo.

El artículo de Kim de 2008²³ presenta resultados favorecedores en cuanto a la adherencia a ILD frente a AO. Señala un 68% de adherencia en los ILD frente a un 32% en el grupo control. Asimismo, la risperidona como ILD también obtuvo mejores resultados comparándolo con el resto de ILD y los antipsicóticos orales en el estudio de

Marcus de 2015²⁶. Mostró un 45.7% de no adherencia frente a un 67.7% de los AO, mientras que al hablar globalmente de los ILD, los porcentajes de no adherencia no se pudieron considerar tan significativos.

Pero no todos los artículos analizados pueden demostrar esto, como es el caso del estudio de Greene de 2018²⁵ que muestra resultados más positivos para los ILD pero únicamente una diferencia del 5% entre la adherencia a ILD y a antipsicóticos orales tanto en pacientes diagnosticados de esquizofrenia como de trastorno bipolar. El estudio de Weiden de 2009²⁴, no comparó los grupos en cuanto a recaídas y nuevas hospitalizaciones, solo para la adherencia al tratamiento. No mostró diferencias significativas de porcentajes entre los dos grupos a estudio: un 76% de adherencia los ILD frente a un 72% los AO.

Por otro lado, otros estudios incluidos en esta revisión, no muestran resultados acerca de la no adherencia^{27, 28}, únicamente de recaídas y rehospitalizaciones que en definitiva son consecuencia de una falta de adherencia al tratamiento que da lugar a estos inconvenientes y a una disminución de la calidad de vida³².

Actualmente en el mundo existe una alta prevalencia de personas con trastornos mentales y entre un 4-12% de estos pacientes cumplen de forma rigurosa con el tratamiento farmacológico de tal forma que el incumplimiento de este tiene un alto porcentaje que con frecuencia provocan recaídas y nuevas hospitalizaciones que no permiten una evolución positiva de la enfermedad.

Por ello, un tratamiento farmacológico con antipsicóticos orales o inyectables de larga duración que lleve consigo una buena adherencia, van a evitar estas complicaciones que mejoraran el pronóstico de la enfermedad. Pero, ¿alguno de los dos tipos de tratamiento consigue una mayor mejoría?

Los estudios nos han mostrado que los porcentajes de no adherencia al tratamiento son elevados y bien es cierto que las consecuencias que esto supone son llamativas. La comparativa entre los dos tipos de tratamiento muestra resultados con conclusiones un poco dificultosas. Los resultados consiguen porcentajes de ILD más alto en cuanto a prevención de nuevas hospitalizaciones siendo así un resultado significativo. Un ILD individual mostró una diferencia consistente tanto en la prevención de rehospitalizaciones como en recaídas.

En las tres variables analizadas: rehospitalizaciones, recaídas y adherencia al tratamiento, hubo porcentajes que ponían en mejor posición a los antipsicóticos administrados de forma intramuscular con respecto a los porcentajes de tratamiento oral. Es cierto que siempre los porcentajes que mostraban mejores resultados por poca diferencia que hubiera eran aquellos referentes a los ILD. En ningún estudio se mostró porcentajes donde los antipsicóticos orales se mostraran con mejores resultados.

LIMITACIONES

La mayoría de los estudios aleatorizados presentados tienen ciertas limitaciones en cuanto a generalidades para poder concluir de forma clara todos los resultados. Se ha observado analizando las búsquedas, que ensayos de menos de dos años de estudio concluían que no se extraían resultados claros ni diferenciales debido al periodo corto de estudio²⁴.

Otra limitación que se ha podido observar a la hora de realizar las búsquedas, es que en su gran mayoría los artículos se han encontrado en inglés, siendo principalmente estudios realizados en Estados Unidos. Esto no permite realizar una conclusión donde se puedan incluir todos los países ya que se tiene un acceso a la sanidad diferente entre unos y otros y la forma de acceder a tratamientos médicos y a consultas con profesionales sanitarios es muy distinta al acceso que se tiene en España por ejemplo.

Además, cada uno de los estudios analizados utilizaba numerosos tipos de antipsicóticos para los pacientes a estudio de tal forma que había una amplia gama de tratamientos que de alguna forma impedía sacar conclusiones globales al ser tratamientos distintos.

Los estudios encontrados, en su mayoría seleccionaron de forma aleatoria a las personas a estudiar, pero: ¿No se debería identificar a aquellas personas que demuestren que ha habido una no adherencia previa que ha supuesto una recaída? O, ¿serán las personas que han tenido episodios previos de no adherencia más reacias a participar en un estudio control sobre no adherencia? Con esto, me quiero referir a que en ocasiones la muestra incluida en estos estudios, puede no ser una muestra representativa de la población general.

CONCLUSIONES

Aunque se había anticipado que los ILD iban a ser más efectivos que los antipsicóticos en cuanto a prevención de recaídas, hospitalizaciones y sobre todo adherencia terapéutica, no hay una evidencia muy llamativa una vez se analizan los estudios encontrados. La diferencia entre ambos tipos de tratamiento va a condicionar la adherencia ya que todos los estudios muestran resultado a favor de los ILD a pesar de que algunos no alcancen la significación estadística.

Por lo tanto, puede existir una mejoría clínica representativa en los pacientes tratados con antipsicóticos inyectables frente a aquellos tratados con antipsicóticos orales ya que el tratamiento con ILD puede mejorar la adherencia en algunos pacientes pero no es la solución para todos los pacientes. En algunos de los estudios no se han encontrado resultados estadísticamente significativos que puedan afirmarlo por lo que no se puede concluir de forma global.

He querido realizar este trabajo acerca de la mejora en el pronóstico entre un tratamiento con antipsicóticos inyectables frente a antipsicóticos orales ya que la enfermería tiene una gran implicación en lo que respecta a la mejora de la adherencia con estrategias que reduzcan las recaídas y hospitalizaciones ya que tienen un papel fundamental en el control de la medicación. Esta adherencia también se va a ver mejorada con una buena alianza terapéutica entre profesional y paciente³². Es competencia de enfermería mejorar y conseguir un buen cumplimiento del tratamiento a través de planes de cuidados asignando diagnósticos enfermeros con sus respectivas actividades e intervenciones que permitan concienciar acerca de la enfermedad, apoyar e incluir a las familias, mejorar en las técnicas de administración y conseguir una relación terapéutica cercana que permita mayor confianza del paciente para un mejor seguimiento del tratamiento y la enfermedad.

Por último, ya fuera de la comparativa entre los dos tipos de tratamiento que se han analizado en esta revisión, todos los estudios han mostrado altos porcentajes de hospitalizaciones y recaídas de los pacientes con trastorno psiquiátricos que demuestran que existe un gran problema de salud pública que nos concierne a todos los profesionales sanitarios y que debemos poner atención para conseguir con un trabajo multidisciplinar una mejora en la adherencia, que conllevará a una disminución de las

estancias hospitalarias y exacerbaciones de la enfermedad y con ello mejorará el pronóstico de la enfermedad.

Como conclusión final podríamos decir que existe una mejoría clínicamente relevante en los pacientes tratados con antipsicóticos inyectables frente al tratamiento oral, aunque este tratamiento no parece ser la solución para todos los pacientes con dificultades de adherencia.

RECOMENDACIONES

Se recomienda incorporar estrategias dentro de la formación continuada de los profesionales que permita conocer más en profundidad las intervenciones y conocimientos necesarios para una mejora en la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico en todas las áreas de la salud pero especialmente en el área de psiquiatría. Se ha visto que estos pacientes necesitan una buena asistencia en la continuidad de cuidados que impida que una vez que experimenten mejoría con el tratamiento dejen de tomarlo. Incorporar estas estrategias también en todos los planes de estudio de las universidades, dándole la importancia necesaria.

También es necesario seguir realizando nuevas investigaciones acerca de la adherencia al tratamiento en personas con tratamiento antipsicótico con el fin de poder ayudar en el desarrollo y por consiguiente mejorar en la práctica del cuidado para el beneficio de las personas.

Más específicamente, continuar con la línea de investigación de los antipsicóticos administrados de forma intramuscular ya que es un tema actual con mucha proyección. Sería conveniente continuar indagando en un tema como este que va a permitir ayudar en el pronóstico de enfermedades psiquiátricas. Actualmente ya hay nuevas investigaciones acerca de la administración de otros productos que se administren cada 3 meses o incluso cada 6 meses.

AGRADECIMIENTOS

El trabajo de fin de grado ha sido un proceso largo en el que se han necesitado muchas horas de dedicación y trabajo productivo. Este trabajo productivo ha sido gracias a distintas personas que me han ayudado en el camino.

Lo primero de todo, agradecer a mi tutor, Francisco Abad, por todo el tiempo empleado en mí y en mi trabajo. Ha sido mucho tiempo dedicado a tutorías y correcciones de todas mis dudas y avances durante estos meses.

Agradecer también a la universidad, en especial a la biblioteca por ofrecer tantas opciones de formación acerca de las bases de datos y programas informáticos que ha facilitado gratamente un camino y un trabajo efectivo de la mejor manera posible.

Por último agradecer a mi hermano su ayuda durante el desarrollo de este trabajo, pues él me ayudo a inspirar sobre el tema a realizar ya que actualmente está realizando la residencia de psiquiatría. Este era un tema que me llamaba mucho la atención y que gracias a él he podido tener una visión y una ayuda más cercana y real de la situación actual de los pacientes psiquiátricos.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization [Internet]. [23 de enero 2018]. Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
2. Herrera, EP. Adherencia a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en personas con hipertensión arterial. [Tesis]. Bogotá: Universidad nacional de Colombia, Facultad de Enfermería; 2010. Disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/8593/1/eugeniadelpilarherrerraguerra.2010.pdf>
3. Franch JI, Conde VJM, Blanco JA, Medina G. El incumplimiento terapéutico: concepto, magnitud, factores relacionados, métodos de detección y medidas de actuación: propuesta de un programa para el hospital de día psiquiátrico. [resumen]. 2001. Disponible en: <https://psiquiatria.com/tratamientos/el-incumplimiento-terapeutico-concepto-magnitud-factores-relacionados-metodos-de-deteccion-y-medidas-de-actuacion-propuesta-de-un-programa-para-el-hospital-de-dia-psiquiatrico/>
4. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. Aten Primaria. Jun 2009;41(6):342-8.
5. World Health Organization [Internet]. [02 de febrero 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs396/es/>
6. Phan S. Medication adherence in schizophrenia. The international Journal of Psychiatry in Medicine. 2016;51(2):211-219.
7. González J, Cuixart I, Manteca H, Carbonell M, Armengol J, Azcon MA. La baja adherencia al tratamiento antipsicótico: actuación de enfermería. Enfermería Global. Noviembre 2005;4(2).
8. Ministerio de Sanidad y Política. Guía de práctica clínica de intervenciones psicosociales en el Trastorno Mental Grave. Junio 2009. [27 de febrero 2018] Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_453_TMG_ICS_compl.pdf
9. Sociedad Española de Psiquiatría. Esquizofrenia [Internet]. [16 de febrero 2018] Disponible en: <http://www.sepsiq.org/file/Royal/21-Esquizofrenia.pdf>
10. López-Munoz F, Álamo C, Alguacil LF, Cuenca E, Montiel L, Rubio G. Historia de la Psicofarmacología. Buenos Aires: Panamericana; 2006.

11. Herlyn S. Antipsicóticos. [Internet] [06 de marzo 2018]. Disponible en: http://www.psi.uba.ar/academica/carrerasdegrado/psicologia/sitios_catedras/electivas/616_psicofarmacologia/material/antipsicoticos_2016.pdf
12. Oliván C, Tercelán E, Sánchez MP, Fernández A. Inyectables antipsicóticos de larga duración: cuál y cuándo. 1ª Ed. Alicante: 3ciencias; 2016.
13. Pérez C. Adherencia al tratamiento en la esquizofrenia. Rev Enferm Salud Ment. 2015;1:16-22.
14. Adherencia al tratamiento. [Internet] [09 de febrero 2018]. Disponible en: http://www.neumosurenfermeria.org/AAA/almeria/textos/adherencia_al_tratamiento.htm
15. García S, Martínez-Cengotitabengoa M, González-Pinto A. Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol. 2016 Aug;36(4):355-371
16. NNNConsult [Internet]. [14 de febrero 2018]. Disponible en: <https://www.nnnconsult.com/nic/5616/162/1601/>
17. Prado LA, González M, Paz N, Romero K. La teoría Déficit de autocuidado: Dorothea Orem, punto de partida para calidad en la atención. Rev. Med. Electron. Nov-dic 2014; 36(6).
18. Navarro Y, Castro M. Modelo de Dorothea Orem aplicado a un grupo comunitario a través del proceso de enfermería. Enferm. Glob. Jun 2010;(19).
19. Velandia-Arias A, Rivera-Álvarez LN. Agencia de autocuidado y adherencia al tratamiento en personas con factores de riesgo cardiovascular. Rev. Salud pública. Julio 2009; 11(4):538-548.
20. NNNConsult [Internet]. [16 de febrero 2018]. Disponible en: <https://www.nnnconsult.com/nanda/79>
21. NNNConsult [Internet]. [16 de febrero 2018]. Disponible en: <https://www.nnnconsult.com/nanda/162>
22. Stevens GL, Dawson G, Zummo J. Clinical benefits and impact of early use of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia. Early Interv Psychiatry. Oct 2016; 10(5):365-377.
23. Kim B, Lee SH, Choi TK, Suh S, Kim YW, Lee E et al. Effectiveness of risperidone long-acting injection in first episode schizophrenia: in naturalistic setting. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008 Jul 1;32(5):1231-5

24. Weiden PJ, Schooler NR, Weedon JC, Elmouchtari A, Sunakawa A, Goldfinger SM. A randomized controlled trial of long-acting injectable risperidone vs continuation on oral atypical antipsychotics for first-episode schizophrenia patients: initial adherence outcome. *J Clin Psychiatry*. Oct 2009; 70(10):1397-406.
25. Greene M, Yan T, Chang E, Hartry A, Touya M, Broder MS. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patient with schizophrenia or bipolar disorder. *J Med Econ*. Feb 2018; 21(2):127-134.
26. Marcus SC, Zummo J, Pettit AR, Stoddard J, Doshi JA. Antipsychotic adherence and rehospitalization in schizophrenia patients receiving oral versus long-acting injectable antipsychotics following hospital discharge. *J Manag Care Spec Pharm*. Sep 2015; 21(9):754-68
27. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Leucht S, Watanabe K, Mimura M et al. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull*. Enero 2014; 40(1):192-213.
28. Rosenheck R, Krystal J, Lew R, Barnett P, Fiore L, Valley D et al. Long-acting risperidone and oral antipsychotics in unstable schizophrenia. *N Engl J Med*. Marzo 2011; 364:842-851.
29. Kane J, Kishimoto T, Correll C. The comparative effectiveness of long-acting injectable vs. Oral antipsychotic medication in the prevention of relapse: A case study in CER in psychiatry. *J Clin Epidemiol*. Agosto 2013; 66(8): S37-S41.
30. World Health Organization. [Internet]. [17 abril 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs396/es/>
31. Mora MR. Vivencias del paciente psiquiátrico frente al tratamiento farmacológico en el instituto colombiano del sistema nervioso. [Tesis]. Bogotá: 2008.
32. Gallego I. Adherencia al tratamiento y complicaciones en pacientes con enfermedades psiquiátricas. [Tesis]. Logroño: Universidad de La Rioja. Facultad de Enfermería, 2015.